AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Zur therapeutischen Verwendung einheimischer Saponindrogen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin,
Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hilde Haueisen
aus Isny/Allgäu

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Saponindrogen gehören zu den ältesten von der Menschheit verwendeten Heilpflanzen. Unter den vom Volk viel gebrauchten Kräutertees findet sich eine Reihe von Pflanzen, bei denen der Saponingehalt ausschlaggebend oder unterstützend mitwirkt. Eine besondere Rolle spielten Abkochungen von Saponindrogen in der Volksmedizin zur Blutreinigung, wobei brechenmachende, abführende, harntreibende und schweißerregende Wirkungen beobachtet wurden. In der officiellen Medizin beschränkte sich bisher ihre Anwendung vornehmlich auf die Indikation der Expectoration. Sämtliche am Menschen beobachtete Wirkungen lassen sich als lokale oder fortgeleitete reflektorische Folgen einer, den Saponinen allgemein zukommenden Schleimhautreizung erklären. Es muß dabei allerdings noch offenbleiben, ob daneben auch noch eine direkte Alteration innerer Organe durch resorbierte Saponine eine Rolle spielt. Jedenfalls besitzen die Saponine allgemein eine starke, direkte zelldestruierende Wirkung, deren bekanntestes Beispiel ihre starke hämolytische Wirkung ist.

Bis vor kurzem waren bei der Anwendung als Expectorantien nur ausländische Drogen üblich, obwohl Kobert bereits während des Krieges und später Kofler darauf hinwiesen, daß wir eine Reihe einheimischer Saponinpflanzen besitzen, die in ihrer Wirkung den ausländischen Drogen gleichkommen, ja sie zum Teil sogar übertreffen. Auch die im D.A.B. 6 enthaltenen Saponindrogen sind alle ausländischer Herkunft, nur in einigen Species sind einheimische Drogen officinell. In den letzten Jahren haben allerdings die einheimischen Primula und Viola mehr und mehr Verwendung als Expectorantien gefunden, vor allem in Form einiger Specialitäten, z. B. Primulatum fluidum, Tussamag und Tussipect.

In der vorliegenden Arbeit sollten nun diejenigen Feststellungen der neueren Literatur gesammelt und besprochen werden, die als experimentell oder klinisch belegte Unterlagen für eine breitere, therapeutische Ausnutzung dieser Heilpflanzen dienen könnten. Es folgen dann einige experimentelle Untersuchungen an einheimischen Saponindrogen, die im Anschluß an Arbeiten von Herrn Apotheker Dr. rer. nat. Schultz, dem Assistenten des Instituts, in der Absicht unternommen wurden, für eine solche therapeutische Verwendung die Auswahl unter den einheimischen Saponindrogen zu erleichtern.

A. Vorkommen und Bedeutung der Saponine in den Pflanzen.

Saponine finden wir in vielen Klassen des Pflanzenreiches verbreitet. Sie sind in einzelnen Familien, z. B. den Caryophyllaceen (Nelkengewächse) und Chenopodiaceen (Gänsefußgewächse) sogar so häufig, daß man sie geradezu als dafür charakteristisch bezeichnen kann. Jedoch sind sie in diesen Pflanzenfamilien keineswegs gleichmäßig verbreitet; es gibt vielmehr innerhalb der einzelnen Gattungen saponinhaltige und saponinfreie Arten, so z. B. auch bei den Caryophyllaceen.

Was die Verteilung im Pflanzenorganismus anbelangt, so können sich die Saponine in allen oder nur in einzelnen Teilen einer Pflanze finden. Nach Luft ist das Grundgewebsparenchym der häufigste Sitz, während im Holz nur sehr selten Saponine nachgewiesen werden können. So enthält z. B. das als Saponindroge officinelle Guajakholz viel weniger Saponin als die nicht officinelle Rinde (Kofler). Die früher, u. a. auch von Kobert vertretene Ansicht, daß die Saponine in den Blättern gebildet würden und in andere Organe abwandern, ist nach Wasicky unrichtig; denn die Blätter einer Pflanze können ganz saponinfrei sein, während die Wurzeln große Mengen Saponin führen. Aus Untersuchungen an Guajakum geht ferner hervor, daß die Saponine der einzelnen Pflanzenorgane in ihrer Wirksamkeit verschieden sein können; z. B. hämolysiert das Blättersaponin von Guajakum sehr stark, während das Rindensaponin nur schwache Hämolyse bewirkt.

Die pflanzenphysiologische Rolle der Saponine ist nicht geklärt. Die große Menge der Saponine in manchen Speicherorganen läßt an eine Bedeutung als Reservestoff denken. Bemerkenswert ist immerhin die Tatsache, daß diese Stoffe, die für alle tierische Zellen hochgiftig sind, in den Pflanzen in relativ hoher Konzentration vorkommen, ohne daß die Lebensfähigkeit dieser Zellen geschädigt wird. Man muß daraus wohl schließen, daß die Saponine in der Pflanze in einer unwirksamen Form gebunden sind.

B. Zur Chemie der Saponine.

Saponine sind Glykoside, die unter der Einwirkung von Fermenten oder Säuren durch hydrolytische Spaltung in eine oder mehrere Zuckerarten und in einen zuckerfreien Komplex — Endsapogenin genannt — zerfallen. Die Abtrennung der Zucker geht stufenweise vor sich. Interessant ist, daß alle Saponine, auch die zuerst abgespaltenen, noch zucker-

haltigen, sogenannten Anfangssapogenine, hämolytisch wirken, auch wenn das Glykosid diese Eigenschaft nicht besitzt. Von den Fermenten im Magendarmtrakt wirkt vor allem der Pankreassaft spaltend, wie Brandl und Mayer durch Tierversuch feststellten, in zweiter Linie der Darmsaft. Ebenso konnte Gonnermann mit Pankreasauszug und Trypsin Quillajasapotoxin spalten. Beweisend für eine erfolgte Spaltung ist weiterhin der Nachweis von Sapogeninen im Kot von Tieren, wie er von Kobert und seinen Schülern und ebenso von Brandl, Bulkowstein und Blanchard erbracht wurde. Der Nachweis von unverändertem Saponin im Kot ist bisher in keinem einzigen Fall gelungen (Kofler).

Flückiger und später Kobert glaubten, daß die Saponine homologe Reihen bilden. Kobert legte einer großen Zahl die allgemeine Formel $C_n H_{2n-8} O_{10}$ und einer kleineren Reihe die verallgemeinerte Formel des Digitonins $C_n H_{2n-16} O_{28}$ zugrunde. Inzwischen hat sich aber ergeben, daß viele der aufgestellten Formeln falsch sind. Nach Windaus und van der Haar kann man als Muttersubstanzen der Saponine zum Teil Sterine, zum Teil Vorstufen der Sterine annehmen, als deren Grundsubstanz wiederum Isopren anzusehen ist, das auch den Grundstoff des Kautschucks darstellt. Aus den Sterinen sind die Saponine durch weitere Oxydation hervorgegangen. Sie enthalten zum Teil die Hydroxyl-, zum Teil die Ketogruppe, viele tragen auch die Karboxylgruppe.

Die meisten Saponine sind amorphe, nicht selten hygroskopische Pulver von weißer, gelber bis brauner Farbe. Nur wenige sind krystallinisch. Kobert hat neutrale und saure Saponine unterschieden. Die neutralen lösen sich in Wasser leicht, die Fällung aus ihren Salzlösungen gelingt erst nach Zusatz von basischem Bleiacetat. Die sauren Saponine können nur mit Hilfe eines freien Alkalis oder von Alkalicarbonat in Lösung gehalten werden. Sie lassen sich durch neutrales Bleiacetat aus ihren Salzlösungen fällen. In neuerer Zeit sind aber Beispiele von durch neutrales Bleiacetat nicht fällbaren Saponinsäuren bekannt geworden. Weiter gibt es Saponine, die durch basisches Bleiacetat erst nach Ammoniakzusatz niedergeschlagen werden. Daher wird der Begriff der sauren Saponine heute nur noch auf karboxylhaltige Verbindungen, also auf sauer reagierende Saponinsäuren angewandt. Alkalische Reaktion haben nur 2 Saponine, das Solanin und das Solanein der Kartoffelpflanze. Diese enthalten als die beiden einzigen Saponine Stickstoff und gehören daher gleichzeitig zu den Alkaloidglykosiden.

Von praktischer Bedeutung ist das Verhalten der Saponine in wässeriger Lösung. Alle Lösungen sind kolloidal und passieren die Dialysemem-

bran äußerst schwer. Auf Grund ihrer Kapillaraktivität setzen sie die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft herab und reichern sich in der Oberfläche der Lösung an. Damit hängt das Schaumbildungsvermögen und die Eigenschaft, fette Oberflächen mit Wasser benetzbar zu machen, zusammen. Die Verwendung der Saponine als Waschmittel beruht auf dieser Oberflächenaktivität.

C. Biologische Wirkungen der Saponine.

Man hat für die biologische Wirkung der Saponine ihre Affinität zu den Sterinen verantwortlich gemacht, auf Grund deren es gelingt, die Saponine durch Sterine mehr oder weniger zu entgiften (Ransom). Windaus zeigte am Digitonin, daß die Festigkeit der Verbindung von Saponin mit Cholesterin außerordentlich groß ist. Es gelang ihm erst nach Kochen mit Xylol, die Verbindung wieder in ihre beiden Komponenten zu zerlegen. Auch Schreuder konnte an den verschiedensten Körperzellen nachweisen, daß die Verbindung von Saponin mit den Sterinen ungewöhnlich fest und durch Kochsalzlösung nicht zu trennen ist.

Auf dieser Affinität der Saponine zu den Sterinen beruhen vielleicht auch die beiden biologischen Eigenschaften, die die Saponine besonders kennzeichnen:

1. Sie bewirken im Blut von Menschen und Tieren Hämolyse der Erythrocyten.

2. Sie sind für kiemenatmende Tiere durch ihre Einwirkung auf das Epithel der Kiemen schwer giftig, worauf die Verwendung der Saponine zum Fischfang beruht.

Auf diesen beiden Eigenschaften ist die pharmakologische Auswertung der Saponindrogen und der aus ihnen hergestellten Präparate aufgebaut.

Kobert hat das Verfahren angegeben, nach dem die Wertbestimmung der Saponine durch quantitativ durchgeführte Hämolyse erfolgt. Hiebei wird die größte Verdünnung der zu prüfenden Lösung festgestellt, die mit verdünntem, defibriniertem Blut eben noch vollständige Hämolyse gibt. Die Berechnung des hämolytischen Index erfolgt unter Verwendung eines möglichst konstanten Vergleichspräparates, wobei man unter dem hämolytischen Index die Zahl der ccm, der durch 1 g Saponin eben noch hämolysierten Blutaufschwemmung versteht.

Kofler hat die Prüfung der Saponinwirkung an Fischen ausgearbeitet. Dabei wird die niedrigste Giftkonzentration festgestellt, bei

der nach einer bestimmten Zeit der Tod der Fische eingetreten ist. Die Berechnung des Index erfolgt wie die des hämolytischen.

Die hämolytische Methode hat den Vorzug der leichteren Durchführbarkeit und größeren Exaktheit, denn mit der Anwendung ganzer Organismen, wie es die Fischmethode erfordert, steigt die Zahl der Fehlerquellen. So erklärt sich auch, daß eine Parallelität der Ergebnisse beider Methoden, wie Kofler gezeigt hat, nicht durchweg vorhanden ist.

Außer den besprochenen Wirkungen auf Blutkörperchen und Kiemenepithel besitzen die Saponine eine ziemlich allgemeine Reizwirkung auf Schleimhäute. Die Mehrzahl der Saponine schmeckt nachhaltig kratzend und reizt die Schleimhaut des gesamten Magendarmkanals. Sofort nach Einnahme stellt sich ein reflektorisch bedingter, starker Speichelfluß ein. Auch eine Steigerung der Magensaftsekretion und in geringerem Maße der Pankreassekretion, wird, wie Wacker an zwei Pawlow'schen Magenblindsackhunden beweisen konnte, durch die Saponine ausgelöst.

Die Reizwirkung der Saponine im Magendarmtrakt äußert sich ferner in einer Vermehrung der Peristaltik. Bei genügender Konzentration werden sogar Brechbewegungen ausgelöst, wie z. B. bei empfindlichen Patienten nach stärkeren Senega- und Quillajadekokten.

Hinsichtlich der Resorption bestehen große Unterschiede. Bei den meisten Saponinen ist die Resorption, wenn überhaupt, so gering, daß eine resorptive Wirkung vernachlässigt werden kann. In andern Fällen, wie beim Kornradesaponin, können jedoch deutliche resorptive Vergiftungserscheinungen auftreten, sobald eine gewisse Grenze überschritten ist. Mehrfach nachgewiesen ist, daß die Saponine eine Steigerung der Resorption bewirken. Nach Kofler und Kaurek kann dieselbe sogar sehr beträchtlich sein. So wurde beim Wasserfrosch die tödliche Dosis von Strophantin bei Anwesenheit von Saponin auf $^1/_{30}$ herabgesetzt. Ebenso konnten Kofler und Fischer im Tierversuch am Frosch eine Resorptionssteigerung durch Saponin nachweisen. Auch Berger, Tropper und Fischer gelang es, bei 10 darmgesunden Menschen die Steigerung der Resorption von Calcium an Hand des Serumkalkspiegels, der ohne Saponin nicht erhöht wurde, festzustellen.

Die Annahme Overton's, daß die Förderung der Darmresorption auf einer Schädigung der Darmwand beruhe, wurde widerlegt durch die Versuche von Kofler und Fischer, die zeigten, daß eine erhöhte Resorption nur solange nachzuweisen ist, als das Saponin mit der Darmwand in Berührung steht. Man hat außerdem eine Erhöhung der Permeabilität des Darmes nachweisen können. An der Froschschwimmhaut ge-

lang es W. Jacobj, eine analoge Permeabilitätssteigerung für Adrenalin durch Saponin festzustellen.

Die alte Medizin hat Abkochungen saponinhaltiger Drogen vielfach als Blutreinigungsmittel, besonders zur Durchführung der sogenannten Frühjahrskuren, angewandt. Man hat für den Erfolg dieser Kuren neben der besprochenen Sekretionsanregung auf die Darmdrüsen und die bis zur Abführ-, unter Umständen Brechwirkung führenden Reize auf die Darmschleimhaut auch eine diuretische Wirkung der Saponine verantwortlich gemacht. Kobert, der die Resorption für erwiesen hält, glaubt, daß die Saponine bei ihrem Durchgang das Nierenparenchym zu vermehrter Tätigkeit anregen. Gaisböck dagegen nimmt an, daß die Nieren, ebenso wie die Schleim- und Speicheldrüsen, rein reflektorisch vom Magendarm aus erregt werden. Eine dritte Erklärung gibt Douglas Cow: an Versuchen mit Blasenfistelhunden konnte er zeigen, daß wässerige Extrakte von Ononis und Juniperus per os viel wirksamer sind als subcutan oder intravenös. Daraus schließt er, daß sich in der Magen- und Darmschleimhaut dauernd eine Substanz, vielleicht fermentartiger Natur findet, die nach oraler Zufuhr von Diureticis resorbiert wird und dann ihre Diuresewirkung entfaltet. Wasicky ist dagegen der Meinung, daß die diuretische Wirkung durch eine Resorptionssteigerung von hydrämisch wirkenden Salzen und Verbindungen zu erklären ist. Mehr Wahrscheinlichkeit scheint uns aber die Annahme zu besitzen, daß durch die peristaltikerhöhende Reizwirkung auf die Magen- und Darmschleimhaut ein beschleunigter Transport des in den Blutreinigungstees aufgenommenen Wassers nach den tieferen Darmabschnitten und eine beschleunigte Resorption erfolgt, die Diurese somit eine rein physiologische Folgeerscheinung der eintretenden Hydrämie darstellt. Für diese Erklärung spricht auch die traditionelle Empfehlung, die Saponindrogen nicht löffelweise, sondern mit größeren Flüssigkeitsmengen einzunehmen.

Die Steigerung der Harnmenge ist nicht erheblich. Die beste Ausscheidung stellte Gaisböck am Hund bei Radix Primulae fest. Auch beim gesunden Menschen beobachteten Kobert und seine Schüler, ferner Bulkowstein, Daebler und Bülow nach Verabreichung von Saponinen eine gewisse Vermehrung der Harnausscheidung. Ebenso berichten Kollert, Kofler und Hauptmann über eine geringfügige Steigerung der Diurese nach Verabreichung von Herniaria-, Ononis- und Primuladekokten. Dagegen war bei Versuchen am Kranken mit gestörtem Wasserhaushalt in keinem einzigen Fall ein positiver Erfolg zu erzielen (Kofler). Inzwischen berichtet Herre von diuretischen Er-

folgen an Ratten mit Rad. Primul., Cort. Fruct. Phaseoli, Fol. Betulae, Rad. Ononid. (Verhandlungen der D. Pharmakol. Gesellschaft 1936, S. 82)

Seit alters und in der heutigen Medizin fast ausschließlich finden Saponindrogen Verwendung als Expektorantien. Die reflektorische Wirkung auf die Bronchialschleimhaut äußert sich in Abgabe eines vermehrten und dünnflüssigeren Sekretes. Auf Grund von Tierversuchen nehmen Henderson und Taylor eine Wirkung vom Magen aus an, nach Art des Nauseakomplexes. Wahrscheinlich wirkt aber auch schon der Kratzeffekt an der Rachenschleimhaut und am Kehlkopfeingang in analoger Weise. Eine Ausscheidung durch die Speicheldrüsen, wie sie von Schulz angenommen wurde, findet dagegen nicht statt und konnte von Gaisböck in wiederholten Versuchen in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden.

Besonders empfindlich gegen Saponine ist die Augen- und Nasenschleimhaut. Früher waren Conjunctivitiden und Schnupfen eine häufige Krankheitserscheinung bei Arbeitern, die das Stoßen von Quillajarinde besorgten. Vor einigen Jahren hat Pick-Königsberg eine Massenvergiftung beschrieben, die in einer Konservenfabrik für Pilze beim Waschen vom Lorcheln eingetreten ist und zum Teil in heftigen Conjunctivitiden und Reizerscheinungen der Luftwege bestand und als Folge der verspritzten, Helvellasäure enthaltenden Waschflüssigkeit zu deuten ist.

In früheren Zeiten hatten Saponindrogen große Bedeutung bei der Behandlung der Lues. (Hutten's Loblied auf das Franzosenholz!). Heute wird den Saponinen eine antisyphilitische Wirkung von den Pharmakologen und vielen Klinikern abgesprochen. Finger glaubt, daß die Wirkung lediglich als eine allgemein roborierende (?) zu deuten ist, entsprechend den Magendarmwirkungen. Vielleicht würden dieselben dadurch ergänzt, daß nach Resorption der Saponine erkrankte Zellen leichter dem Angriff der Saponine verfallen, abgestoßen und dadurch energischere Regenerationsprozesse eingeleitet würden.

Bei längerer parenteraler Verabreichung von Saponinen war im Tierversuch stets eine Reduktion der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes festzustellen (Isaac und Möckel). Morphologisch zeigten die Erythrocyten Poikilocytose, Megalocytose, Polychromasie und Normoblasten. Isaac und Möckel erklären diese Veränderungen durch direkte Einwirkung auf den hämatopoetischen Apparat. Die Zahl der Leukocyten blieb dagegen stets innerhalb der Norm, unter relativer Vermehrung der Lymphocyten. Nach Bunting, Firket und Svend findet sich weiterhin eine Abnahme der Thrombocyten. An allen parenchymatösen Organen sind nach Kollert und Rezek bei Saponinvergiftung degenerative Veränderungen nachzuweisen. Bei langsam anstei-

genden Dosen ist nach Hueck, Wacker und Hueck und Köhler eine gewisse Immunisierung festzustellen, die Kobert durch eine Anreicherung des Blutplasmas mit Cholesterin erklärt. Jedoch konnten Kofler, Kollert und Susani, Bayer und Gaisböck trotz beträchtlicher Cholesterinsteigerung am Kaninchen niemals ein Unempfindlicherwerden feststellen. Sie erklärten vielmehr die Cholesterinsteigerung als Ausdruck einer hochgradigen Schädigung der Tiere, die dann auch zum Tode führte.

Am Menschen konnte eine tödliche Vergiftung mit Saponin nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Lesselier berichtet über einen Fall von Vergiftung mit Infusum Quillajae. Die Erscheinungen bestanden in fortwährendem Erbrechen, kaltem Schweiß, kleinem Puls, feuchter Haut und Zittern. Nach Verlauf von 3 Tagen waren diese Symptome alle wieder verschwunden.

D. Die einheimischen Saponindrogen.

1. Radix Primulae.

In Form von Abkochungen, Extracten und Präparaten ist die Radix Primulae ein viel gebrauchtes Expectorans. Nach Joachimowitz ist sie auf Grund von Hämolyseversuchen und Beobachtungen am Kranken ungefähr 5 mal so stark wie Radix Senegae. Nachgewiesen ist ein einziges, saures Saponin in einer Menge von 5—10 % (Kofler). Die Handelsware besteht aus einem Gemenge von Primula veris und Primula elatior. Die beiden Primulaarten sind aber weder chemisch noch in ihrer physiologischen Wirkung identisch. Das Elatiorsaponin soll vorwiegend ein Lebergift sein, während das Saponin der Primula veris an der Niere angreift (Kollert und Rezek). Wieweit die in der Radix Primulae enthaltenen Methylsalicylsäureester und ihre Glykoside an der Wirkung beteiligt sind, ist nicht untersucht.

2. Flores Primulae.

Die Flores Primulae sind mitunter in Hustenteemischungen enthalten. Nachgewiesen sind aber nur geringe Mengen von Saponin, ihre Wirkung als Saponindroge ist daher zweifelhaft.

3. Radix Liquiritiae mundatae.

Die Droge enthält als Hauptbestandteil das Glycyrrhicin, ein sehr ungiftiges Saponin, welches neben seiner Kratzwirkung intensiv süß schmeckt. Verwendung findet die Radix Liquiritae als mildes Expec-

torans und als Geschmackskorrigens. So ist sie in den Species pectorales, verschiedenen Hustenpulvern (Pulvis pect.) und der Mixtura solvens enthalten. Im Pulvis Liquir. compos. und Pulvis gummosus ist sie mehr Geschmackskorrigens.

4. Radix Violae odoratae.

In Form von Extracten und Präparaten wird diese Droge als Expectorans viel verordnet. Wirksam ist ein saures, von Kroeber nachgewiesenes Saponin.

5. Radix Saponariae rubrae.

Diese Droge findet vor allem als Expectorans Verwendung in Form von Extracten oder Decocten. Schon beim Gurgeln ist die schleimlösende und sekretionsvermehrende Wirkung deutlich. Kobert empfiehlt ferner Saponariadekokte anstelle der Quillajarinde zum Ausspülen der Nase bei Ozaena, wodurch die Borken und der üble Geruch beseitigt und die Nasenabsonderung angeregt werden.

6. Flores Verbasci.

Nach Mattheides enthalten die Flores Verbasci ein neutrales und ein saures Saponin. Nach Vorschrift des D.A.B. 6 sind sie in den Species pectorales enthalten. Außer der guten expectorierenden Wirkung dürfte auch der Schleimgehalt der Droge von Bedeutung sein.

7. Radix Ononidis.

Diese Droge wird hauptsächlich als Diureticum verwendet, und ist ein regelmäßiger Bestandteil der Spec. diureticae und der Holztees. Nachgewiesen ist ein saures Saponin.

8. Herba Herniariae.

In den Species diureticae ist diese Droge ebenfalls enthalten und wird als Diureticum meist mit gleichen Teilen Folia uvae ursi verordnet. Nachgewiesen ist ein saures und ein neutrales Saponin.

9. Kornradesamen, Efeublätter und Kastanien sind ebenfalls saponinhaltig und werden von Kobert als Zusatz zu Kohlensäurebädern empfohlen, da durch das Schaumbildungsvermögen der Saponine des Entweichen der Kohlensäure verhindert und außerdem die anregende Wirkung der Kohlensäure durch die gleichfalls anregende Wirkung der Saponine auf die Haut gesteigert werde.

E. Eigene Versuche.

Dr. Schultz hat sich damit beschäftigt, den an der Hämolyse gemessenen Wirkungswert der wichtigsten einheimischen Saponindrogen festzustellen und vor allem die für jede Droge günstigste arzneiliche Zubereitungsweise zu ermitteln. In eigenen Versuchen wurde die diuretische Wirkung, die Schleimhautreizwirkung (am Kaninchenauge) und die Geschmackswirkung untersucht. Es wurden dazu die von Dr. Schultz hergestellten Zubereitungen verwendet.

Anordnung der Versuche.

1. Die Prüfung der diuretischen Wirksamkeit der Saponine wurde an Kaninchen durchgeführt, die 24 Stunden vom Futter weggesetzt waren. Mit der Schlundsonde wurden die 5 % wässerigen Dekokte direkt in den Magen eingebracht. Entsprechend der Verwendung der Saponindrogen bei den Frühjahrskuren erfolgte die Zufuhr in größeren Flüssigkeitsmengen und zwar bei den ersten Versuchen im Verhältnis zum Gewicht der Tiere (auf 1 kg 50 ccm). Bei den übrigen Versuchen wurden durchweg 50 ccm, ohne Rücksicht auf die Größe der Tiere, verabreicht. In 2stündigem Abstand wurden die Tiere katheterisiert und die Menge der ausgeschiedenen Flüssigkeit festgestellt. Zum Vergleich wurde jeweils ein ungefähr gleich großes Tier mit der entsprechenden Wassermenge gefüttert.

2. Die Prüfung der Reizwirkung am Kaninchenauge erfolgte durch Einbringen von jeweils 2 Tropfen der 5 % wässerigen Dekokte — bzw. Verdünnungen derselben — in den Conjunctivalsack. Dabei wurde die Konzentration festgestellt, bei der eben noch deutliche Reizerscheinungen wahrnehmbar waren.

3. Die Reizwirkung auf die Mundschleimhaut wurde im Selbstversuch ermittelt. Mit ca. 1 Eßlöffel der 5 % wässerigen Dekokte wurde gegurgelt und die Lösung zum Teil solange verdünnt, bis eben noch deutliche Kratzwirkung festzustellen war. Wegen der teilweise sehr anhaltenden Wirkung konnte die Durchführung der Versuche nur in größeren Zwischenräumen erfolgen.

Ergebnisse der Versuche.

Die Ergebnisse der diuretischen Versuche sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, war beim Vergleich der Saponin- mit der Wasserwirkung keine wesentlich über die verabreichte Wassermenge hinausgehende Flüssigkeitsabgabe eingetreten und

auch sonst kein einheitlicher deutlicher diuresebeschleunigender Effekt zugunsten der Saponine zu beobachten. Auch am Menschen sind, wie oben schon berichtet wurde, hinsichtlich der Diurese nur unsichere Ergebnisse erzielt worden. Diese lassen es aber nicht als ausgeschlossen erscheinen, daß in geeigneten Fällen trotzdem diuretische Wirkungen eintreten können. Vielleicht ist dazu nötig, daß die Zufuhr, so wie es bei den Frühjahrskuren ja geschieht, über längere Zeit erfolgt; ein Umstand, der soweit zu sehen ist, auch in den klinischen Meßversuchen bisher nicht beachtet worden ist.

Die Ergebnisse am Auge und bei der Geschmacksprüfung sind dagegen eindeutig positiv. Sie sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Zum Vergleich ist in die Tabelle auch der hämolytische Wirkungswert aufgenommen, wobei einer Saponineinheit die Hämolysewirksamkeit von Saponin purum Merck gleichgesetzt wurde. Wie aus der Tabelle hervorgeht, bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Drogen. Einige wirken in der 4—6fachen Verdünnung des 5 % Dekoktes, andere erst in der zweifachen Verdünnung. Eine größere Anzahl zeigt keine Wirkung. Im Großen und Ganzen sind die geschmacklich am stärksten wirksamen auch am Auge am stärksten reizend. Diese Dekokte wirken auch auf die Blutkörperchen am stärksten. Allerdings lassen sich an der Hämolyse etwas größere Abstufungen der Wirksamkeit feststellen. Auf absolute Konzentrationen bezogen, liegen erklärlicherweise die hämolytischen Grenzkonzentrationen bei wesentlich stärkeren, den 100—1000 fachen Verdünnungen. Unerwarteterweise stimmen dagegen die entzündungserregenden und die Grenzkonzentrationen für den „kratzenden Geschmack" weitgehend überein. Man darf daraus wohl schließen, daß es sich bei der typischen Kratzwirkung der Saponine um keine eigentliche Reizung von Geschmacksknospen, sondern um jene allgemeine sensible Reizwirkung handelt, wie sie als Begleiterscheinung „entzündlicher Reizungen" empfunden wird. Die in 4—6facher Verdünnung wirkenden Dekokte entsprechen in dieser Verdünnung etwa der Wirksamkeit von 1:1000 Saponin. purum Merck. Wie aus der Tabelle hervorgeht, kommen in der Schleimhautwirkung von den einheimischen Drogen Radix Primulae, Herba Herniariae, Radix Saponariae und Flores Verbasci den stärksten ausländischen Drogen (Cortex Quillajae und Radix Sarsaparillae) mindestens gleich. Lign. Guajaci fanden wir an allen Testobjekten völlig unwirksam, was wohl damit zusammenhängt, daß nicht das untersuchte officinelle Holz, sondern die nicht officinelle Cortex Guajaci hauptsächlich Saponin enthält. Einige in der pflanzlichen Therapie viel benützte Drogen, wie Folia Betulae, Fruktus Phase-

oli und Folia Juglandis machten in den untersuchten Konzentrationen weder Hämolyse noch conjunctivale Reizerscheinungen. Man kann daraus wohl schließen, daß ihre etwaigen Wirkungen am Menschen keine Saponinwirkungen darstellen, sondern mit irgendwelchen anderen Inhaltsstoffen, vielleicht ihren Bitterstoffen oder ihren ätherischen Oelen zusammenhängen. Bei Radix Liquiritiae dürfte allerdings das saponinartige, süß schmeckende Glykosid den Wirkungsstoff darstellen, der bei der üblichen Anwendung der hoch konzentrierten galenischen Zubereitungen dieser Droge (Succus) eine zur reflektorischen Anregung von Sekretionen usw. ausreichende Kratzwirkung im Mund und Rachen entfaltet.

Tabelle 1

Diuretische Wirksamkeit der Saponine (Kaninchenversuche)

Präparate: 5% wässerige Dekokte von	Gewicht des Tieres in g	Zugeführte Flüssigkeitsmenge in ccm	Ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge in ccm 0-2 St.	2-4 St.	4-6 St.	Summe in ccm
Radix Primulae	2850	142 ccm Dek	—	87	5	92
Wasser (Kontrolle)	2500	125 ccm Wasser	—	69	15	84
Padix Primulae	1700	85	—	50	35	85
Wasser	1500	75	—	55	15	70
Padix Primulae	2250	113	—	24	62	86
Wasser	17	85	45	36	25	106
Herba Herniariae	1700	85	65	—	23	88
Wasser	1500	75	50	10	15	75
Herba Herniariae	4700	50	—	22	15	37
Wasser	3800	50	—	18	8	26
Herba Herniariae	1700	50	20	24	—	44
Wasser	1500	50	10	15	12	37
Cort. Fruct. Phaseoli	4700	50	23	36	10	69
Wasser	3800	50	20	14	10	44
Radix Ononidis	3800	50	33	6	8	45
Wasser	4700	50	10	6	18	34
Folia Betulae	1500	50	16	23	6	45
Wasser	1700	50	10	16	10	36
Radix Sassafras	3800	50	35	—	5	40
Wasser	4700	50	10	15	8	33
Folia Juglandis	1500	50	32	12	—	44
Wasser	1700	50	15	—	20	35
Radix Liquiritiae	1500	50	15	4	16	35
Wasser	1700	50	10	12	4	26
Cort. Quillajae	1700	50	—	40	5	45
Wasser	1500	50	15	5	24	44
Rad. Saponariae	2500	50	—	45	10	55
Wasser	3850	50	—	15	30	45
Radix Senegae	1500	50	15	28	8	51
Wasser	1700	15	23	24	8	55
Rad. Sarsaparillae	3850	50	35	10	—	45
Wasser	2500	50	15	24	6	45
Lign. Guajaci	3850	50	24	8	—	32
Wasser	2500	50	12	18	6	36

Tabelle 2

Präparate: 5% wässerige Dekokte von	Verdünnung	Reizwirkung am Kaninchenauge	Verdünnung	Geschmackswirkung im Selbstversuch	Hämolyt. Wirksamkeit der 5% Dekokte in Saponineinheit.
Saponin pur. Merck (aus levant. Seifenwurzel)	1:1000	Leichte Conjunctivitis, wenig eitriges Sekret	1:1000	Kratzwirkung, Seifengeschmack	1
Radix Primulae ×	5fach (=1% Dekokt	Conj. leicht gerötet und geschwollen. Etwas eitriges Sekret	5fach	Kratzend mit nicht zu bitterem Beigeschmack. Mäßige Schaumbildung	0,01
Radix Liquiritiae ×	—	—	—	Wenig kratzend mit angenehm süßem Beigeschmack	—
Radix Saponariae ×	6fach	Sofort einsetzende Rötung und Schwellung der Conj. Nach 2 Std. Unterlid wenig ektropioniert	6fach	Kratzwirkung mit Seifengeschmack. Geringe Schaumbildung	0,0225
Herba Herniariae ×	4fach	Nach 10 Min. deutliche Entzündungserscheinungen. Schleimig-eitriges Sekret	5fach	Kratzend mit sehr widerlichem Beigeschmack	0,005
Radix Ononidis ×	—	Nach 15 Min. leicht vermehrte Tränensekretion	—	Kaum kratzend, angenehmer, aromatischer Beigeschmack	—
Flores Verbasci ×	2fach	Nach 15 Min. deutliche Injektion	2fach	Kratzwirkung, mandelart. Geschm.	0,0075
Folia Betulae ×	—	—	—	Leicht bitterer Geschmack	—
Folia Juglandis ×	—	—	—	Bitterer Geschmack	—
Cort.Fruct.Phaseoli ×	—	—	—	Bohnengeschmack	—
Cortex Quillajae	4fach	Conj. mäßig gereizt, schleimig-eitriges Sekret	5fach	Wenig kratzend mit leicht bitterem Beigeschmack	0,015
Cortex Guajaci	—	—	—	Geschmack leicht bitter	—
Radix Sarsaparillae	2fach	Gesteigerte Tränensekretion, Lider gerötet und geschwollen	—	Unangenehm bitterer Geschmack, geringe Schaumbildung	0,00125

(× = einheimisch) [Die angegebenen Verdünnungen sind eben noch deutlich wirksam]

Anmerkung zu Tabelle 2

Die hämolytische Wirksamkeit der Dekokte wurde auf Saponinum purum album Merck als Standardpräparat bezogen. Als Einheit (1) wurde eine 100%ige Konzentration von Saponinum purum angenommen. Die Angabe, daß z. B. das 5%ige Dekokt von Rad. Primulae 0,01 Saponineinheiten entspricht, bedeutet somit, daß seine hämolytische Wirksamkeit unter sonst übereinstimmenden Versuchsbedingungen gleich der einer 1%igen Saponinlösung ist.

Literaturangabe.

Berger, Tropper und Fischer: Klin. Wochenschr. 5, Nr. 51.

Brandl und Mayr: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 59, 266.

Cow: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 69, 392.

Flückiger: Arch. d. Pharm. 210, 532.

Gaisböck: Klin. Wochenschr. 3, 447.

Gaisböck und Bayer: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 39.

Heffter: Handbuch der exp. Pharm. 2.

Herre: Verhandlungen der deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1936.

Jacobj, W.: Dissertation: Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. (Arch. f. Exp. Path. und Pharm. Bd. 86).

Kobert: Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen; Stuttgart 1916 und 1917.

— Ueber einheimische Saponinpflanzen als Heil- und Gewürzpflanzen. Heil- und Gewürzpflanzen 1 (Heft 6—8).

— Ueber einige einheimische Saponinpflanzen. Mecklenb. Landwirtsch. Mitt. 1918 (Heft 4).

Kofler: Die Saponine 1927.

Kollert, Kofler und Susani: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 45, 682 und 49, 522.

Lessellier: Bei Kofler, Die Saponine.

Luft: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, math. naturwiss. Abt. 1, 135, 259.

Overton: Bei Kofler, Die Saponine.

Ransom: Deutsche Med. Wochenschr. 27, 194 (1901).

Schreuder: Biochem. Zeitschr. 88 (1918).

Thoms: Handbuch der Pharmacie 2.

Wacker: Biochem. Zeitschr. 86, 243 (1918).

Wacker und Hueck: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 71, 373 (1913).

Wasicky: Physiopharmakognosie 2.

— Heil- und Gewürzpflanzen 4, 49.

— Pharm. Post 46, 989.

Windaus: Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 238 (1909).

Lebenslauf

Am 27. Juli 1910 bin ich, Hilde Haueisen, in Isny im Allgäu als Tochter des dortigen Stadtbaumeisters Fritz Haueisen und seiner Frau Johanna, geb. Brodbeck, geboren. Ich besuchte die Volks- und Realschule in Isny, die Realschule in Leutkirch und dann die Oberrealschule in Stuttgart-Bad Cannstatt, wo ich am 27. Februar 1931 die Reifeprüfung ablegte. Hierauf studierte ich Medizin an den Universitäten Tübingen, Kiel, Berlin und Königsberg. Am 27. Juli 1933 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Tübingen und am 25. November 1936 das medizinische Staatsexamen, ebenfalls an der Universität Tübingen.